

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° d publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 687 572

(21) N° d'enregistrement national :

92 02247

(51) Int Cl⁵ : A 61 K 7/40

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 26.02.92.

(71) Demandeur(s) : Société Anonyme dite: L'OREAL —
FR.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 27.08.93 Bulletin 93/34.

(72) Inventeur(s) : Beck Irena, Hocquaux Michel et
Tournaire Cécile.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(74) Mandataire : Bureau D.A. Casalonga - Josse.

(54) Utilisation de certains flavonoïdes dans des compositions cosmétiques, et procédé de protection de la peau,
ses phanères et des compositions cosmétiques.

(57) La présente invention concerne l'utilisation des flavonoïdes n'ayant pas de double liaison en position 2, 3 ou
pas simultanément une double liaison en position 2, 3 et un
groupement hydroxyle en position 3, dans la préparation
de compositions cosmétiques, à titre d'agents de protection
de la peau, des cheveux ou des compositions cosmétiques
contre l'oxygène singulet.

Elle concerne également un procédé de protection de la
peau ou des phanères ainsi qu'un procédé de protection
des compositions cosmétiques contre l'oxygène singulet.

FR 2 687 572 - A1



Utilisation de certains flavonoïdes dans des compositions cosmétiques, et procédé de protection de la peau, ses phanères et des compositions cosmétiques.

5 La présente invention concerne l'utilisation de certains flavonoïdes pour la préparation de compositions cosmétiques, ces flavonoïdes étant utilisés à titre d'agents de protection des compositions, de la peau ou ses phanères contre l'oxygène singulet.

10 Des études ont été menées qui montrent que l'oxygène, élément vital, est toutefois responsable de pathologies diverses et notamment de troubles inflammatoires, de dégénérescences tissulaires, et même de cancers; il est apparu que, quoi que vital, l'oxygène est également potentiellement nocif.

15 Cette responsabilité s'explique par le fait que, si l'oxygène est initialement inerte, il existe cependant des processus biochimiques mis en œuvre notamment dans le corps et sur la peau, qui conduisent à la formation d'espèces très actives.

20 Parmi ces espèces actives, on a pu distinguer des formes réactives radicalaires ou non et notamment l'anion superoxyde, le radical perhydroxyle, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle et le radical peroxyde.

25 Mises à part ces formes radicalaires ou non, on a encore pu distinguer une autre forme très active de l'oxygène qui est l'oxygène singulet. Il est formé essentiellement par activation photochimique de l'oxygène en présence de photosensibilisateur.

30 Compte tenu de ces différents aspects de l'activité de l'oxygène et de l'existence de ses formes actives, radicalaires ou non, il est apparu que les substances susceptibles de protéger la peau, ses phanères ou les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, peuvent se définir comme des substances antiradicalaires, des substances antioxydantes antilipoperoxydantes, des substances antioxygène singulet, entre autres, ou encore cumuler plusieurs de ces activités.

35 On a pu cependant mettre en évidence que, pour une substance donnée, son activité contre l'une des formes actives de l'oxygène

n'avait pas de lien de corrélation directe avec son activité contre une autre de ces formes, et que les échelles d'activité contre certaines formes étaient même inversées.

Dans le domaine de l'activité antioxygène, la famille des flavonoïdes est connue pour avoir certaines propriétés antioxydantes. Parmi les flavonoïdes, on compte les flavones, les flavonols, les flavanones, les flavanonols, les leucoanthocyanidines et les catéchines, gallocatéchines, y compris les gallates des catéchines et les gallates des gallocatéchines. Certains de ces flavonoïdes sont connus, ces produits étant présents en quantités variables dans la plus grande partie des tissus végétaux.

Parmi ces flavonoïdes, la demanderesse a maintenant mis en évidence certains de ceux-ci qui sont particulièrement actifs vis-à-vis de l'oxygène singulet et sont donc particulièrement intéressants dans la mesure où l'oxygène singulet est la plus active des formes actives et nocives de l'oxygène.

Ces flavonoïdes ont notamment révélé des propriétés d'efficacité dans la désactivation de l'oxygène singulet, de façon durable.

La demanderesse a réalisé des essais qui lui ont permis de mettre en évidence ces propriétés pour certains flavonoïdes, selon le principe suivant, décrit aussi dans Pure & Appl. Chem., Vol.62, No. 8, 1467-1476 (1990).

L'oxygène singulet dans toutes les expériences a été généré par une irradiation à 546 nm de rose de bengale en solution dans le méthanol.

Un composé peut désactiver l'oxygène singulet par quenching physique, par voie chimique ou encore par sa réactivité tant chimique que physique à cette espèce active.

Les résultats obtenus peuvent être analysés :

- 30 1) par mesure de luminescence de l'oxygène singulet à 1270 nm;
- 2) par le suivi des cinétiques de disparition de l'oxygène.

L'exploitation des résultats est basée sur le principe de l'analyse de type Stern-Volmer : le signal obtenu est mesuré en l'absence (S_0) et en présence de flavonoïde (S) à différentes concentrations dans la solution. La relation de S_0/S permet de calculer respectivement :

- la somme des constantes de désactivation physique et de réactivité chimique ($k_q + k_r$) à partir des mesures de luminescence;

- la constante de la réaction chimique (k_r) à partir des mesures de rendements quantiques de consommation de l'oxygène.

5 La différence entre ces deux valeurs donne la constante de désactivation physique (k_q).

Ainsi, la présente invention concerne l'utilisation de flavonoïdes qui n'ont pas de double liaison en position 2,3 et ceux qui n'ont pas simultanément une double liaison en position 2,3 et un groupement hydroxyle en position 3, dans la préparation de compositions cosmétiques, à titre d'agents de protection de la peau, ses phanères ou des compositions cosmétiques elles-mêmes contre l'oxygène singulet.

10 En effet, ces flavonoïdes, utilisés selon l'invention, ont révélé des constantes (k_r) nulles ou parfois très faibles, ce qui leur confère des propriétés de désactivation physique de l'oxygène singulet importantes en même temps que la stabilité de leur entité chimique originelle.

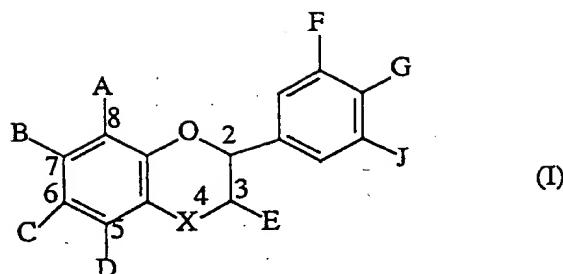
15 20 Cette propriété des flavonoïdes sélectionnés selon l'invention, de désactiver de l'oxygène singulet seulement par la désactivation physique, permet de conclure que lors de la désactivation de l'oxygène singulet par les flavonoïdes de l'invention, il n'y a pas de formation de composés de dégradation dont la présence est indésirable tant sur la peau ou ses phanères que dans les compositions cosmétiques.

25 Les flavonoïdes sélectionnés selon l'invention présentent donc d'énormes avantages par rapport aux autres flavonoïdes, et notamment les 3-hydroxyflavones qui se transforment chimiquement au contact de l'oxygène singulet.

30 En effet, au cours de leur réaction avec l'oxygène singulet, il se forme des peroxydes (Matsuura, T., Matsushima, H., Nakashima, R., (1970) Tetrahedron, 26, p. 435-443) dont l'existence, en présence d'huiles insaturées notamment, est fortement indésirable. De plus la toxicité des composés de dégradation qui apparaissent après la formation de ces peroxydes n'est pas connue.

La présente invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés de formules (I) :

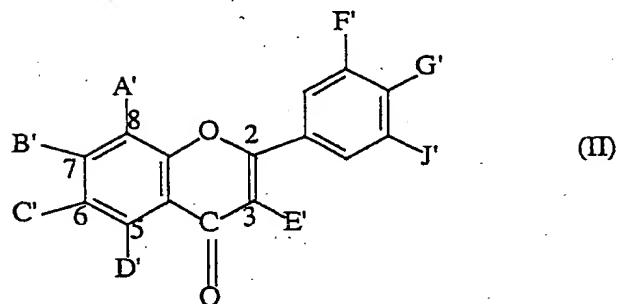
5



10

ou (II) :

15



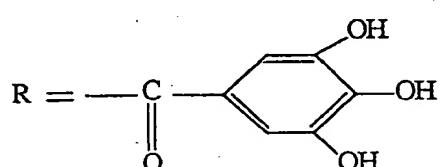
20

dans lesquelles :

25

A, B, C et D, indépendamment l'un de l'autre, représentent H ou OH;

E représente H, OH ou OR, où R représente :

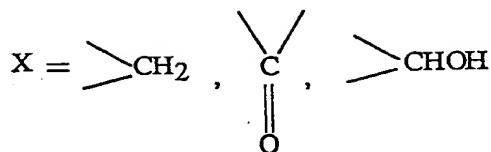


30

F, G, J représentent, indépendamment l'un de l'autre, H ou OH; et

X représente :

5



A', C' et D', indépendamment l'un de l'autre, représentent H, OH ou OCH₃;

10

E' représente H ou OR', où R' représente un sucre;

B', F', G' et J', indépendamment l'un de l'autre, représentent H, OH, OCH₃ ou OCH₂-CH₂-OH;

15

dans la préparation de compositions cosmétiques, à titre d'agents de protection de la peau et/ou de ses phanères ou des compositions cosmétiques contre l'oxygène singulet.

Parmi les sucres, on peut citer le rutinose.

20

Parmi les flavonoïdes choisis selon l'invention, sont particulièrement préférés la taxifoline, la catéchine, l'epicatéchine, l'eriodectyol, la naringénine, la rutine, la troxérutine, la chrysine, la tangéretine, la lutéoline, l'épigallocatéchine et le gallate de l'épigallocatéchine.

25

Compte tenu de l'activité des composés de l'invention, il apparaît que ces composés sont utiles, tant pour la protection de la peau ou ses phanères que pour la protection des compositions cosmétiques elles-mêmes, ces compositions pouvant être elles-mêmes sensibles à la présence de l'oxygène dans sa forme active et en tout état de cause destinées à être mises en contact avec la peau ou ses phanères, comme les cheveux ou les ongles.

30

Mis à part les composés selon l'invention pour la préparation des compositions cosmétiques dans lesquelles on utilise les composés selon l'invention, on peut employer tout support cosmétiquement acceptable, selon la forme désirée pour la composition. Ainsi, on peut utiliser des supports connus pour les compositions sous forme de crème, de pâte, de gel, d'émulsion, de lotion, de dispersions vésiculaires...

Les compositions comportant les flavonoïdes selon l'invention, peuvent contenir de 0,1 à 10% en poids par rapport au poids total de la composition des flavonoïdes de l'invention.

5 Ces compositions peuvent donc être des crèmes-base que l'on veut prévenir contre l'action de l'oxygène ou encore des compositions cosmétiques comportant d'autres agents actifs pour la peau ou ses phanères.

10 Les flavonoïdes selon l'invention peuvent notamment être associés à au moins un agent anti-radicaux libres ou capteur de radicaux libres. Parmi les capteurs de radicaux libres, on peut citer plus particulièrement la superoxyde dismutase, l'acide 5-n-octanoylsalicylique, le $(3,5\text{-diisopropylsalicylate})_2$ de Cu^{2+} , l' α -tocophérol et ses dérivés, des polyphénols, le β -carotène et ses dérivés.

15 La présente invention concerne également un procédé de protection de la peau et ses phanères, dans lequel on applique sur la peau ou ses phanères une composition cosmétique comportant une quantité efficace d'au moins un flavonoïde selon l'invention.

20 Elle concerne également un procédé de protection des compositions cosmétiques, caractérisée en ce que l'on incorpore à ces compositions cosmétiques une quantité, efficace contre la dégradation par l'oxygène singulet, d'au moins un flavonoïde selon l'invention.

Les exemples ci-après illustrent l'invention sans en limiter la portée.

EXEMPLE 1

On prépare une crème pour le visage, comportant les constituants ci-après :

5	- Lanoline liquide	7	g
	- Triglycérides d'acide oléique oxyéthylènes commercialisés sous le nom "LABRAFIL M 1969 CS" par la société GATTEFOSSE	3	g
10	- Mélange monostéarate de glycérol/stéarate de polyéthylèneglycol commercialisé sous le nom "SIMULSOL 165" par la société SEPPIC	5	g
	- Polyméthylphénylsiloxane commercialisé sous le nom "SILBIONE 70 633 V 30" par la société RHONE POULENC	0,8	g
15	- Alcool cétyle commercialisé sous le nom "SIPOL C16" par la société SINNOVA/HENKEL	3	g
	- Acide stéarique	2,5	g
	- Triéthanolamine	0,2	g
	- Alcool myristique oxypropylène commercialisé sous le nom "WITCONOL APM" par la société WITCO	7,5	g
20	- Malate de dioctyle commercialisé sous le nom "CERAPHYL 45" par la société MALLINCKRODT	7,5	g
	- Hexadécy1 phosphate de potassium commercialisé sous le nom "AMPHISOL K" par la société GIVAUDAN	0,5	g
25	- Propylèneglycol	10,0	g
	- Eriodictyol	0,1	g
	- Conservateur	qs	
	- Eau distillée	qsp	100 g

EXEMPLE 2

On prépare une crème-base comportant les constituants ci-après :

5	- Mélange d'alcools cétylstéarylque et cétylstéarylque oxyéthyléné à 33 moles d'OE commercialisé sous le nom " SINNOWAX AO" par la société SINNOVA/ <u>HENKEL</u>	7	g
10	- Mono/di-stéarate de glycérol commercialisé sous le nom "GELCOL copeaux" par la société <u>GATTEFOSSE</u>	2	g
15	- Alcool cétylique	1,5	g
	- Myristate d'isopropyle	1,5	g
	- Huile de vaseline	15,0	g
	- Glycérine	10,0	g
20	- Propylèneglycol	10,0	g
	- Catechine	0,5	g
	- Conservateur	qs	
	- Eau distillée	qsp	100 g

EXEMPLE 3

On prépare une crème-base comportant les constituants ci-après :

25	- Mélange d'alcools cétylstéarylque et cétylstéarylque oxyéthylique à 33 moles d'OE commercialisé sous le nom " SINNOWAX AO" par la société SINNOVA/ <u>HENKEL</u>	7	g
30	- Mono/di-stéarate de glycérol commercialisé sous le nom "GELCOL copeaux" par la société <u>GATTEFOSSE</u>	2	g
	- Alcool cétylique	1,5	g
	- Myristate d'isopropyle	1,5	g
	- Huile de vaseline	5	g
	- Adipate d'isopropyle	10,0	g

- Naringénine	0,3	g
- Glycérine	20,0	g
- Conservateur	qs	
- Eau distillée	qsp	100 g

5

EXEMPLE 4

On prépare une crème-antisolaire comportant les constituants ci-après :

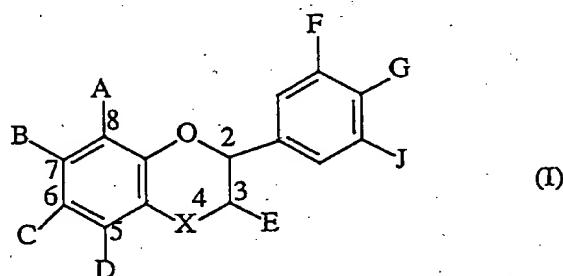
- Mélange d'alcools cétylstéarylque et cétylstéarylque oxyéthylique à 33 moles d'OE commercialisé sous le nom " SINNOWAX AO" par la société SINNOVA/ HENKEL	7	g
- Mono/di-stéarate de glycérol commercialisé sous le nom "GELCOL copeaux" par la société GATTEFOSSE	2	g
- Alcool cétylique	1,5	g
- Myristate d'isopropyle	1,5	g
- Paraoxybenzoate de butyle	0,2	g
- Huile de vaseline	15,0	g
- Filtre solaire commercialisé sous le nom "PARSOL MCX" par la société GIVAUDAN	2,5	g
- Filtre solaire commercialisé sous le nom "UVINUL M40" par la société BASF	0,3	g
- Glycérine	10,0	g
- Propylèneglycol	10,0	g
- Epicatechine	0,4	g
- Eau distillée	qsp	100 g

REVENDICATIONS

5 1. Utilisation des flavonoïdes n'ayant pas de double liaison en position 2,3 ou pas simultanément une double liaison en position 2,3 et un groupement hydroxyle en position 3, dans la préparation de compositions cosmétiques, à titre d'agents de protection de la peau et/ou de ses phanères, ou des compositions cosmétiques contre l'oxygène singulet.

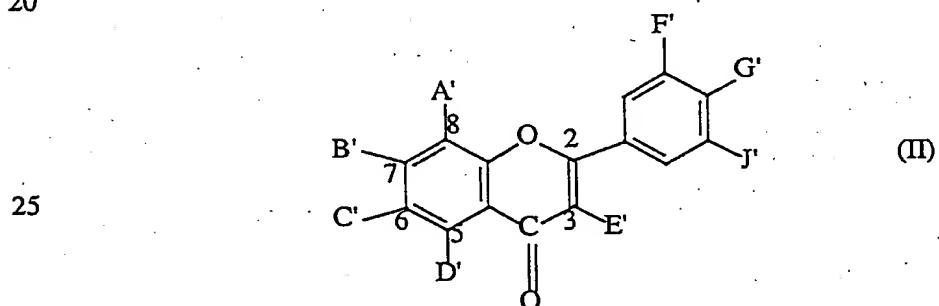
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les flavonoïdes sont choisis parmi les composés de formules (I) :

10



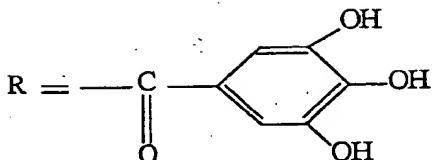
ou (II) :

20



30 dans lesquelles :
A, B, C et D, indépendamment l'un de l'autre, représentent H ou OH;

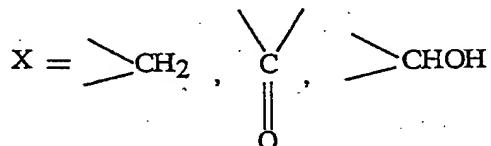
E représente H, OH ou OR, où R représente :



5

F, G, J représentent, indépendamment l'un de l'autre, H ou OH; et X représente :

10



15

A', C' et D', indépendamment l'un de l'autre, représentent H, OH ou OCH₃;

E' représente H ou OR', où R' représente un sucre;

B', F', G' et J', indépendamment l'un de l'autre, représentent H, OH, OCH₃ ou OCH₂-CH₂-OH.

20

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les composés de formule (I) sont choisis parmi la taxifoline, la catéchine, l'epicatéchine, l'erioidictyol, la naringénine, l'épigallocatéchine et le gallate de l'épigallocatéchine.

25

4. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les composés de formule (II) sont choisis parmi la rutine, la troxérutine, la chrysine, la tangérette et la lutéoline.

30

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'on utilise de 0,1 à 10% en poids des composés de formules (I) et/ou (II) dans les compositions cosmétiques.

35

6. Procédé de protection de la peau ou ses phanères, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau ou les phanères, une composition cosmétique comportant une quantité efficace d'au moins un flavonoïde défini à l'une des revendications précédentes.

7. Procédé de protection des compositions cosmétiques, caractérisé en ce que l'on incorpore à la composition cosmétique une

quantité efficace d'au moins un flavonoïde défini à l'une des revendications précédentes.

8. Procédé selon les revendications 6 et 7, caractérisé par le fait que la composition comprend en outre au moins un capteur de radicaux libres.

5 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le(s) capteur(s) de radicaux libres est (sont) choisi(s) parmi la superoxyde dismutase, l'acide 5-n-octanoylsalicylique, le (3,5-diisopropyl salicylate)₂ de Cu²⁺, l'α-tocophérol et ses dérivés, les polyphénols, le
10 β-carotène et ses dérivés.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFR 9202247
FA 468795

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CLS.)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 105958, CHOI, SANG WON ET AL: 'Effects of flavonoids of ginseng leaves on erythrocyte membranes against damage by singlet oxygen' page 71 ; * abrégé * & KORYO INSAM HAKHOECHI vol. 14, no. 2, 1990, pages 191 - 199 ---	1	
X	EP-A-0 278 809 (PARFUMS ROCHAS) * page 2, ligne 39 - ligne 59; revendications 1-15 * ---	1,5-8	
X	EP-A-0 238 302 (CHARLES OF THE RITZ) * revendications 1-26; exemples 5,6,7,9 * ---	1,2,4,6	
X	FR-A-2 578 165 (M.J. CHICOURI) * page 2, ligne 1 - ligne 13; revendications 1-4; exemples II,III * ---	1,2,3,5,6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CLS.) A61K
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 9, no. 82 (C-275) (1805) 11 Avril 1985 & JP-A-59 216 810 (OOSAKA YAKUHIN) 6 Décembre 1984 * abrégé *	1,2,3,5,7	
1			
Date d'achèvement de la recherche 22 OCTOBRE 1992		Examinateur WILLEKENS	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			